

モサプラミン塩酸塩顆粒

Mosapramine Hydrochloride Granules

溶出性 <6.10> 本品の表示量に従いモサプラミン塩酸塩($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$)約 25mg に対応する量を精密に量り，試験液に水 900mL を用い，パドル法により，毎分 50 回転で試験を行う．溶出試験を開始し，規定時間後，溶出液 20mL 以上をとり，孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する．初めのろ液 10mL を除き，次のろ液を試料溶液とする．別にモサプラミン塩酸塩標準品を 105℃で 2 時間乾燥し，その約 28mg を精密に量り，水に溶かし，正確に 50mL とする．この液 5mL を正確に量り，水を加えて正確に 100mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液につき，紫外可視吸光度測定法 <2.24> により試験を行い，波長 252nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する．

本品が溶出規格を満たすときは適合とする．

モサプラミン塩酸塩($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$)の表示量に対する溶出率(%)

$$= (W_S / W_T) \times (A_T / A_S) \times (1 / C) \times 90$$

W_S : モサプラミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

W_T : 本品の秤取量(g)

C : 1g 中のモサプラミン塩酸塩($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg/g	15 分	85%以上

モサプラミン塩酸塩標準品 $C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$: 551.98 (±)-3-クロロ-5-[3-(2-オキソ-1,2,3,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピンジヒドロクロライドで，下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 本操作は遮光して行う．モサプラミン塩酸塩 30g に水 100mL を加えて 5 分間振り混ぜた後，アンモニア試液 50mL を加えて更に 5 分間振り混ぜる．ジエチルエーテル 700mL を加えて振り混ぜた後，ジエチルエーテル層を分取する．このジエチルエーテル層に無水硫酸ナトリウム 30g を加えた後，直ちに吸引ろ過する．ろ液を 30℃で減圧留去した後，残留物を軽く粉碎し，デシケーター(減圧，酸化リン(V))で 1 時間乾燥する．この残留物 25g にエタノー

ル(99.5)280mL を加え、80℃の水浴中で加温して溶かした後、熱時吸引ろ過する。ろ液を1時間氷冷した後、更に冷蔵庫内で40時間放置する。析出した結晶をろ取し、デシケーター(減圧、酸化リン(V))で1時間乾燥する。この結晶14gに0.5mol/L塩酸試液120mLを加え、激しく振り混ぜて溶かした後、ろ過する。ろ液を室温で一夜放置し、析出した結晶をろ取し、デシケーター(減圧、酸化リン(V))で5時間乾燥する。

性状 本品は白色の結晶性の粉末である。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 2950cm^{-1} 、 1721cm^{-1} 、 1589cm^{-1} 、 1474cm^{-1} 及び 756cm^{-1} 付近に吸収を認める。

類縁物質 本品0.15gを移動相10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、移動相を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、試料溶液のモサプラミンに対する保持時間比約0.7の3-クロロ-5-[3-(2-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン及びモサプラミンに対する保持時間比約0.8の5-[3-(2-オキソ-1,2,3,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピンのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Tb} は、それぞれ標準溶液のモサプラミンのピーク面積 A_s の3/5より大きくなく、試料溶液のモサプラミンに対する保持時間比約4のクロロイミノジベンジルのピーク面積 A_{Tc} の1/6は、 A_s の1/5より大きくなく、試料溶液の上記の物質以外の類縁物質の各々のピーク面積は、それぞれ A_s の1/5より大きくない。また、 A_{Ta} 、 A_{Tb} 、 A_{Tc} の1/6及びその他の類縁物質のピーク面積の合計は、 A_s より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：280nm)

カラム：内径4.6mm、長さ25cmのステンレス管に10 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム7.0gを水1000mLに溶かし、過塩素酸を加え、pH2.5に調整する。この液900mLにアセトニトリル1100mLを加える。

流量：モサプラミンの保持時間が約6分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からモサプラミンの保持時間の約5倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 10mL とする．この液 10 μ L から得たモサプラミンのピーク面積が標準溶液のモサプラミンのピーク面積の 7～13%になることを確認する．

システムの性能：本品 0.1g 及びベンゾフェノン 30mg をとり，移動相に溶かし，100mL とする．この液 5 μ L につき，上記の条件で操作するとき，モサプラミン，ベンゾフェノンの順に溶出し，その分離度が 4 以上である．

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき，モサプラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である．

乾燥減量 <2.41> 0.5%以下(1g, 105℃, 2 時間)

含量 99.0%以上．定量法 本品を乾燥し，その約 0.4g を精密に量り，ギ酸 3.0mL に溶かし，無水酢酸 60mL を加え，0.1mol/L 過塩素酸で滴定 <2.50> する(電位差滴定法)．同様の方法で空試験を行い，補正する．

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 27.60mg $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

モサプラミン塩酸塩錠

Mosapramine Hydrochloride Tablets

溶出性 <6.10> 本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μ m 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にモサプラミン塩酸塩($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$)約 11.2 μ g を含む液となるように移動相／水混液(4：1)を加えて正確に V' mL とする。更にこの液 2mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とし、試料溶液とする。別にモサプラミン塩酸塩標準品を 105℃で 2 時間乾燥し、その約 28mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、移動相／水混液(4：1)を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 2mL を正確に量り、移動相／水混液(4：1)を加えて正確に 10mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー <2.01> により試験を行い、それぞれの液のモサプラミンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

モサプラミン塩酸塩($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$)の表示量に対する溶出率(%)
$$= W_S \times (A_T / A_S) \times (V' / V) \times (1 / C) \times 36$$

W_S ：モサプラミン塩酸塩標準品の秤取量(mg)

C ：1 錠中のモサプラミン塩酸塩($C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$)の表示量(mg)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
10mg	30 分	80%以上
25mg	30 分	80%以上
50mg	30 分	80%以上

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：253nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：30℃付近の一定温度

移動相：リン酸二水素カリウム 13.61g を水に溶かし，1000mL とする．この液 400mL をとり，アセトニトリル 400mL 及び過塩素酸 1mL を加える．

流量：モサプラミンの保持時間が約 6 分になるように調整する．

システム適合性

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき，上記の条件で操作するとき，モサプラミンのピークの理論段数及びシンメトリー係数は，それぞれ 5000 段以上，2.0 以下である．

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，モサプラミンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である．

モサプラミン塩酸塩標準品 $C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$: 551.98 (±)-3-クロロ-5-[3-(2-オキソ-1,2,3,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピンジヒドロクロライドで，下記の規格に適合するもの．必要な場合には次に示す方法により精製する．

精製法 本操作は遮光して行う．塩酸モサプラミン 30g に水 100mL を加えて 5 分間振り混ぜた後，アンモニア試液 50mL を加えて更に 5 分間振り混ぜる．ジエチルエーテル 700mL を加えて振り混ぜた後，ジエチルエーテル層を分取する．このジエチルエーテル層に無水硫酸ナトリウム 30g を加えた後，直ちに吸引ろ過する．ろ液を 30℃で減圧留去した後，残留物を軽く粉碎し，デシケーター(減圧，酸化リン(V))で 1 時間乾燥する．この残留物 25g にエタノール(99.5)280mL を加え，80℃の水浴中で加温して溶かした後，熱時吸引ろ過する．ろ液を 1 時間氷冷した後，更に冷蔵庫内で 40 時間放置する．析出した結晶をろ取し，デシケーター(減圧，酸化リン(V))で 1 時間乾燥する．この結晶 14g に 0.5mol/L 塩酸試液 120mL を加え，激しく振り混ぜて溶かした後，ろ過する．ろ液を室温で一夜放置し，析出した結晶をろ取し，デシケーター(減圧，酸化リン(V))で 5 時間乾燥する．

性状 本品は白色の結晶性の粉末である．

確認試験 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により測定するとき，波数 2950 cm^{-1} ，1721 cm^{-1} ，1589 cm^{-1} ，1474 cm^{-1} 及び 756 cm^{-1} 付近に吸収を認める．

類縁物質 本品 0.15g を移動相 10mL に溶かし，試料溶液とする．この液 1mL を正確に量り，移動相を加えて正確に 200mL とし，標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う．それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき，試料溶液のモサプラミンに対する保持時間比約 0.7 の 3-クロロ-5-[3-(2-オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン及びモサプラミンに対する保持時間比約 0.8 の 5-[3-(2-オキソ-1,2,3,5,6,7,8,8a-オクタヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スピロ-4'-ピペリジノ)プロピル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピンのピーク面積 A_{Ta} 及び A_{Tb} は、それぞれ標準溶液のモサプラミンのピーク面積 A_s の 3/5 より大きくなく、試料溶液のモサプラミンに対する保持時間比約 4 のクロロイミノジベンジルのピーク面積 A_{Tc} の 1/6 は、 A_s の 1/5 より大きくなく、試料溶液の上記の物質以外の類縁物質の各々のピーク面積は、それぞれ A_s の 1/5 より大きくない。また、 A_{Ta} 、 A_{Tb} 、 A_{Tc} の 1/6 及びその他の類縁物質のピーク面積の合計は、 A_s より大きくない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：280nm)

カラム：内径 4.6mm，長さ 25cm のステンレス管に 10 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：過塩素酸ナトリウム7.0gを水1000mLに溶かし、過塩素酸を加え、pH2.5に調整する。この液900mLにアセトニトリル1100mLを加える。

流量：モサプラミンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

面積測定範囲：溶媒のピークの後からモサプラミンの保持時間の約 5 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1mL を正確に量り、移動相を加えて正確に 10mL とする。この液 10 μ L から得たモサプラミンのピーク面積が標準溶液のモサプラミンのピーク面積の 7～13%になることを確認する。

システムの性能：本品 0.1g 及びベンゾフェノン 30mg をとり、移動相に溶かし、100mL とする。この液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、モサプラミン、ベンゾフェノンの順に溶出し、その分離度が 4 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、モサプラミンのピーク面積の相対標準偏差は 2.0%以下である。

乾燥減量 <2.4I> 0.5%以下(1g, 105℃, 2 時間)

含量 99.0%以上. 定量法 本品を乾燥し、その約 0.4g を精密に量り、ギ酸 3.0mL に溶かし、無水酢酸 60mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定 <2.50> する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 27.60mg $C_{28}H_{35}ClN_4O \cdot 2HCl$